

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



542969

(43) 国際公開日
2004 年 8 月 5 日 (05.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/064810 A1

(51) 国際特許分類:
47/26, 47/32, 47/36, 47/38

A61K 9/20, 47/10,

(74) 代理人: 清水 尚人 (SHIMIZU, Naoto); 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本新薬株式会社 知的財産部 Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2004/000444

(22) 国際出願日:

2004 年 1 月 20 日 (20.01.2004)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2003-012357 2003 年 1 月 21 日 (21.01.2003) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 Kyoto (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 菅 智晴 (SUGA, Tomoharu) [JP/JP]; 〒6168116 京都府京都市右京区太秦松本町 2 0 - 2 2 Kyoto (JP). 中野 富夫 (NAKANO, Tomio) [JP/JP]; 〒5938302 大阪府堺市北条町二丁 2 9 番 1 2 号 Osaka (JP).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TABLET QUICKLY MELTING IN ORAL CAVITY

(54) 発明の名称: 口腔内速崩性錠剤

(57) Abstract: It is intended to provide, as a solid preparation aiming at improving dosage properties and enhancing patient compliance, etc., a tablet quickly disintegrating in the oral cavity which can be conveniently produced without any problems by a conventional tablet-making method with the use of a tableting machine, has such a hardness as causing no troubles in practice and quickly disintegrates in the oral cavity. This tablet is produced by tableting and shaping coated grains, wherein cores made of grains containing a water-soluble drug or cores made of grains containing a drug and saccharides are coated with a disintegrating agent for medicinal preparations.

(57) 要約: 本発明の目的は、薬剤の服用性を改善し、患者のコンプライアンスの向上等を図る固形製剤として、用いる打錠機を含め通常の錠剤の製法により、特に問題なく簡便に製造することができ、かつ実用上問題のない硬度を有し、口腔内で速やかに崩壊する口腔内速崩性錠剤を提供することにある。水溶性医薬を含有する造粒物からなる核、又は医薬と糖類とを含有する造粒物からなる核が医薬製剤用崩壊剤で被覆されている被覆造粒物を、打錠成形して製造される。

WO 2004/064810 A1

明細書

口腔内速崩性錠剤

5 技術分野

本発明は、実用上問題のない硬度を有し、口腔内で速やかに崩壊する口腔内速崩性錠剤に関するものである。ここで「実用上問題のない硬度」とは、通常 35N 以上の硬度をいう。「速やかに崩壊する」とは、通常 1 分以内で崩壊することをいう。

10

背景技術

近年、薬剤の服用性を改善し、患者のコンプライアンスの向上等を図る剤形として、口腔内速崩性錠剤が注目され、様々なものが発明されている。

15 従来の口腔内速崩性錠剤は、口溶けの良さを考慮して、マンニトールやキシリトールなどの糖アルコールを賦形剤とするものが多い。しかし、糖アルコールは、製錠時にスティッキング（杵への付着）やバインディング（臼への付着）などの障害を発生しやすく、硬度の確保も困難である。そのため、糖アルコールを賦形剤とした口腔内速崩性
20 錠剤を製造する場合には、例えば、糖アルコールを含む混合物を適当な水分でまず湿らせ、低圧で圧縮成形した後、乾燥して製錠するという特殊な製法、特殊な装置が採用されてきた。

一方、乾燥粉末または顆粒を打錠して製造するという通常の錠剤の製法にできる限り近い口腔内速崩性錠剤の製造も工夫されている。例
25 えば、平均粒子径が 30 μm 以下といった微細な糖アルコール又は糖類を主成分として、医薬と崩壊剤とを含有する混合物を圧縮成形して口腔内速崩性錠剤を得る方法（特許文献 1 参照）や、特段微細でない糖アルコール又は糖類を主成分として、これに崩壊剤とセルロース類とを加えた混合物を圧縮成形して口腔内速崩性錠剤を得る方法（特許

文献 2 参照) が考え出されている。

しかしながら、上記技術等は、乾燥した糖アルコールを主成分とすることに変わりないことから、スティッキングやバインディングを防止するため、撥水製の強い潤沢剤の増量や、圧縮圧力の制限を必要とし、崩壊性および硬度に限界があった。

特許文献 1 : 国際公開第 9 7 / 4 7 2 8 7 号パンフレット

特許文献 2 : 特開 2 0 0 1 - 5 8 9 4 4 号公報

発明の開示

10 本発明の目的は、用いる打錠機を含め通常錠剤の製法により、特に問題なく簡便に製造することができ、かつ実用上問題のない硬度を有し、口腔内で速やかに崩壊する口腔内速崩性錠剤を提供することにある。

本発明者らは、鋭意検討した結果、医薬を含有する造粒物からなる核が医薬製剤用崩壊剤で被覆された被覆造粒物を打錠成形することにより上記目的に適う口腔内速崩性錠剤を得ることができることを見出し、本発明を完成した。

具体的に本発明として、水溶性医薬を含有する造粒物からなる核、又は医薬と糖類とを含有する造粒物からなる核が医薬製剤用崩壊剤で被覆されている被覆造粒物を、打錠成形して製造されることを特徴とする口腔内速崩性錠剤（以下「本発明錠剤」という）を挙げることができる。

本発明で用い得る「糖類」としては、医薬上許容される糖類であれば特に制限されないが、例えば、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、エリスリトール、マルチトール、マルトース等に代表される糖アルコール、乳糖、白糖、ブドウ糖、又はオリゴ糖を挙げることができる。これらを一種又は二種以上使用することができる。特にマンニトール、乳糖が好ましく、またマンニトールと乳糖とを併用することも好ましい。

本発明で用い得る「医薬製剤用崩壊剤」は、唾液で錠剤が二次粒子又は個々の粒子にまで崩壊又は分散するのを促進することができる医薬上許容しうる添加剤であるといえることができる。かかる崩壊剤としては、医薬製剤で用いられる崩壊剤であれば特に制限されないが、
5 例えば、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース（カルメロース）、カルボキシメチルセルロースカルシウム（カルメロースカルシウム）、クロスポビドン；又はバレイショデンプン、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、コメデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ（HPS）、カルボキシメ
10 チルスターチナトリウム、部分アルファ化デンプン（PCS）で代表されるデンプン類を挙げることができる。これらを一種又は二種以上使用することができる。特にトウモロコシデンプンが好ましい。

本発明に係る被覆造粒物の平均粒子径は特に制限されないが、水溶性が低い非水溶性の医薬を用いる場合には、 $20\sim 1000\mu\text{m}$ が適当
15 であり、 $30\sim 500\mu\text{m}$ の範囲内が好ましく、 $50\sim 200\mu\text{m}$ の範囲内がより好ましい。また、粒子径は小さいほど好ましい。

医薬としては、特に制限されないが、例えば、下記の医薬を挙げることができる。ここで「水溶性医薬」とは、 20°C の水に
20 0.5mg/mL 以上、好ましくは 1mg/mL 以上溶解することができる医薬をいう。

1. 解熱・鎮痛・消炎剤

インドメタシン、アスピリン、ジクロフェナックナトリウム、
ケトプロフェン、イブプロフェン、メフェナム酸、デキサメタ
ゾン、デキサメタゾン硫酸ナトリウム、ハイドロコチゾン、
25 プレドニゾン、アズレン、フェナセチン、イソプロピルアン
チピリン、アセトアミノフェン、塩酸ベンジタミン、フェニル
ブタゾン、フルフェナム酸、サリチル酸ナトリウム、サリチル
酸コリン、サザピリン、クロフェゾン、エトドラック、フェル
ピナク。

2. 抗潰瘍剤

スルピリド、塩酸セトラキサート、ゲファルナート、マレイン酸イルソグラジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセテート、アズレンスルホン酸ナトリウム。

3. 冠血管拡張剤

ニフェジピン、二硝酸イソソルビット、塩酸ジルチアゼム、トラピジル、ジピリダモール、塩酸ジラゼプ、メチル 2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-(2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート、ベラパミル、ニカルジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸ベラパミル。

4. 末梢血管拡張剤

酒石酸イフェンプロジル、マレイン酸シネパシド、シクランデレート、シンナリジン、ペントキシフィリン。

5. 抗生物質

アンピシリン、アモキシリン、セファレキシン、エチルコハク酸エリスロマイシン、塩酸バカンピシン、塩酸ミノサイクリン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン、グリセオフルビン、セフジトレンピボキシル、アジスロマイシン、クラリスロマイシン。

6. 合成抗菌剤

ナリジクス酸、ピロミド酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、シノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H[1, 3]チアゼト[3, 2-a]キノリン-3-カルボン酸、イトラコナゾール。

7. 鎮けい剤

臭化プロパンテリン、硫酸アトロピン、臭化オキシビウム、臭化チメピジウム、臭化ブチルスコポラミン、塩化トロスピウム、臭化ブトロピウム、N-メチルスコポラミンメチル硫酸、
5 臭化メチルオクタトロピン。

8. 鎮咳・抗喘息剤

テオフィリン、アミノフィリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸プロカテロール、塩酸トリメトキノール、リン酸コデイン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジメモルファン、塩酸クロブチノール、
10 塩酸ホミノベン、リン酸ベンプロペリン、ヒベンズ酸チペピジン、塩酸エブラジノン、塩酸クロフェダノール、塩酸エフェドリン、ノスカピン、クエン酸カルベタペンテン、タンニン酸オキセラジン、クエン酸イソアミニル、プラシルカスト、プロ
15 ピオン酸フルチカゾン。

9. 気管支拡張剤

ジプロフィリン、硫酸サルブタモール、塩酸クロルブレナリン、フマル酸フォルモテロール、硫酸オルシブレナリン、塩酸ピルブテロール、硫酸ヘキソブレナリン、メシル酸ビトルテロール、
20 塩酸クレンブテロール、硫酸テルブタリン、塩酸マブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸メトキシフェナミン。

10. 利尿剤

フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド、メチクロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、
25 エチアジド、シクロペンチアジド、スピロノラクトン、トリアムテレン、フロロチアジド、ピレタニド、メフルシド、エタクリン酸、アゾセミド、クロフェナミド。

11. 筋弛緩剤

カルバミン酸クロルフェネシン、塩酸トルペリゾン、塩酸エ

ペリゾン、塩酸チザニジン、メフェネシン、クロルゾキサゾン、フェンプロバメート、メトカルバモール、クロルメザノン、メシル酸プリジノール、アフロクアロン、パクロフェン、ダントロレンナトリウム。

5 1 2. 脳代謝改善剤

塩酸メクロフェノキセート。

1. 3. マイナートランキライザー

オキサゾラム、ジアゼパム、クロチアゼパム、メダゼパム、テマゼパム、フルジアゼパム、メプロバメート、ニトラゼパム、
10 クロルジアゼポキシド、クアゼパム。

1 4. メジャーートランキライザー

スルピリド、塩酸クロカプラミン、ソデピン、クロルプロマ
ジノン、ハロペリドール、リスペリドン。

1 5. β -ブロッカー

15 ピンドロール、塩酸プロプラノロール、塩酸カルテオロール、
酒石酸メトプロロール、塩酸ラベタロール、塩酸セリプロロー
ル、塩酸アセプトロール、塩酸プフェトロール、塩酸アルプレ
ノロール、塩酸アロチノロール、塩酸オクスプレノロール、ナ
ドロール、塩酸ブクモロール、塩酸インデノロール、マレイン
20 酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸ププラノロール、カル
ベジロール。

1 6. 抗不整脈剤

塩酸プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、硫酸キ
ニジン、塩酸アプリンジン、塩酸プロパフェノン、塩酸メキシ
25 レチン。

1 7. 痛風治療剤

アロプリノール、プロベネシド、コルヒチン、スルフィンピ
ラゾン、ベンズプロマロン、ブコローム。

1 8. 血液凝固阻止剤

塩酸チクロピジン、ジクマロール、ワルファリンカリウム。

19. 抗てんかん剤

フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム、メタルピタール、カルバマゼピン。

5 20. 抗ヒスタミン剤

マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマスチン、メキタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸サイクロヘプタジン。

21. 鎮吐剤

10 塩酸ジフェニドール、メトクロプラミド、ドンペリドン、メシル酸ベタヒスチン、マレイン酸トリメブチン。

22. 降圧剤

塩酸レセルピン酸ジメチルアミノエチル、レシナミン、メチルドパ、塩酸プラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸クロニジン、ブドララジン、ウラピジン。

15 23. 交感神経興奮剤

メシル酸ジヒドロエルゴタミン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エチレフリン。

24. 去たん剤

20 塩酸プロムヘキシシン、カルボシステイン、塩酸エチルシステイン、塩酸メチルシステイン。

25. 経口糖尿病治療剤

グリベングラミド、トルブタミド、グリミジンナトリウム、トログリタゾン、ロシグリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、エパルレスタット。

25 26. 循環器用剤

ユビデカレノン、ATP-2Na。

27. 鉄剤

硫酸第一鉄、乾燥硫酸鉄。

28. ビタミン剤

ビタミン B₁、ビタミン B₂、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂、
ビタミン C、葉酸。

29. 頻尿・尿失禁治療剤

塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸テロリジン、
5 4-ジエチルアミノ-1, 1-ジメチル-2-ブチニル(±)
- α -シクロヘキシル- α -フェニルグリコレートハイドロ
クロライド モノハイドレート。

30. アンジオテンシン変換酵素阻害剤

マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、
10 カンデサルタンシレキセチン。

31. 腎炎治療剤

(3 β , 4 α)-3, 23-ジヒドロキシ-N-(2-メト
キシエチル)-18 β -オレアン-12-エン-28-アミド
(以下、化合物 A という)。

15 32. 免疫抑制剤

タクロリムス。

33. 抗悪性腫瘍剤

パクリタキセル、ドセタキセル、ビカルタミド。

「医薬と糖類とを含有する造粒物からなる核」における医薬と糖
20 類との配合比率は、重量比として医薬1部に対して0.3~1000部が
適当であり、0.6~500部が好ましい。

医薬製剤用崩壊剤の配合量は、核の粒子径などによって異なり、
核が被覆される量であれば特に制限されないが、多すぎると成形性
と服用性に影響を及ぼすので、できる限り薄く全体に被覆される量
25 が好ましい。ここで、「核が医薬製剤用崩壊剤で被覆されている」と
は、ほぼ核表面全体に医薬製剤用崩壊剤が固着している状態をいう。

本発明錠剤における医薬の配合量は、適用する医薬の用法用量に
よって適宜設定することができる。

本発明錠剤においては、速崩性が保たれ得る範囲内で第三の

添加剤を適宜配合することができる。当該添加剤としては、例えば、流動化剤、滑沢剤、着色剤、芳香剤、吸着剤、安定化剤、抗酸化剤、pH調整剤、界面活性剤、緩衝剤、矯味剤、甘味剤、発泡剤、保存剤、酸味剤、清涼剤といった添加剤を必要に応じて適当量含有することができる。

かかる流動剤としては、例えば、ステアリン酸などの長鎖脂肪酸；長鎖（C10～22）脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド；カルナバロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ステアリルアルコール等の高級脂肪アルコール、セタノールなどのワックス；レシチン、ラウリル硫酸ナトリウムを挙げることができる。本発明錠剤中、例えば20重量%以下で含有することができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリルアルコール、タルク、酸化チタン、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、リン酸水素カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、カルナウバロウ、ミツロウ、トウモロコシデンプン、ポリエチレングリコール、マイクロクリスタリンワックス、ラウリル硫酸ナトリウムを挙げることができる。本発明錠剤中、例えば3重量%以下で含有することができる。着色剤としては、例えば、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、タール色素を挙げることができる。本発明錠剤中、例えば1重量%以下で含有することができる。芳香剤としては、例えば、ウイキョウ油、オレンジ油、ケイヒ油、チョウジ油、テレピン油、ハッカ油、ユーカリ油、レモン油を挙げることができる。本発明錠剤中、例えば3重量%以下含有することができる。吸着剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、安定化剤としては、例えば、シクロデキストリン、エデト酸ナトリウム、抗酸化剤としては、例えば、トコフェロール、アスコルビン酸、塩酸シ

ステイン、pH調整剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、アミノ酸塩、界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、緩衝剤としては、例えば、アスコルビン酸、塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸ナトリウム、矯味剤としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、フルクトース、ソルビトール、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸塩、クエン酸、酒石酸、カカオ脂、グルタミン酸ナトリウム、甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、グリチルリチン酸二カリウム、ステビア(蔗糖)、発泡剤としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、保存剤としては、例えば、安息香酸塩、パラオキシ安息香酸塩、サリチル酸塩、エデト酸ナトリウム、酸味剤としては、例えば、クエン酸、酒石酸、りんご酸、アスコルビン酸、清涼剤としては、例えば、メントール、ハッカ油、ケイヒ油、ウイキョウ油、カンフルを挙げることができる。

本発明錠剤の剤形としては、例えば、円形その他、楕円形、ドーナツ形の異形など特に制限されない。分割錠とすることもできる。錠厚も特に制限されないが、錠厚 1~10 mm が適当であり、2~8mm が好ましい。一般に錠厚が薄い程速崩性に優れる。錠剤の大きさも特に制限されないが、例えば、短径(円形の錠剤の場合は直径) 6~20mm の範囲内のものが適当であり、8~12 mm が好ましい。

本発明錠剤は、例えば、医薬を含む造粒物からなる核を、例えば流動層造粒機を用いて常法により医薬製剤用崩壊剤で被覆し、乾燥してそれにより得られた被覆造粒物を常法により打錠成形することにより製造することができる。

水溶性医薬を含有する造粒物からなる核ないしは医薬と糖類とを

含有する造粒物からなる核は、例えば、原料である医薬や糖類等を常法により造粒乾燥して製造することができる。かかる造粒乾燥機としては、例えば、流動造粒・乾燥機や転動流動造粒・乾燥機を挙げることができる。

- 5 医薬製剤用崩壊剤による被覆は、核を製造した後に行うこともできるが、核を製造しながら連続的に同様に造粒乾燥して行うことができる。

- 核を医薬製剤用崩壊剤で被覆するに際して、核と医薬製剤用崩壊剤との結合を容易にする目的で、医薬上許容される結合剤を適当量添加することができ、またそれを添加するのが好ましい。かかる結合剤としては、医薬製剤で用いられている結合剤であれば特に制限されない。具体例としては、デンプンのり液、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL、HPC-SL、HPC-L など)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム (カルメロースナトリウム)、アラビアゴム、ゼラチン、寒天、トラガント、アルギン酸ナトリウム、プルラン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールを挙げることができる。これらを一種又は二種以上使用することができる。特にヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。
- 10 15 20 また、当該結合剤に乳糖等の糖類を配合することもできる。なお、当該結合剤は、溶液状態又はスラリー状態で添加することができる。

各成分を混合する方法としては、特に制限されないが、繁用の混合機を用いて行う方法を挙げることができる。

- 打錠成形方法としては、特に制限されないが、繁用のロータリー打錠機、油圧プレス機、単発打錠機で行う方法を挙げることができる。
- 25 打錠成形圧は、通常の錠剤製造における成形圧と基本的に変わりがなく、 $3 \sim 25 \text{ kN/cm}^2$ の範囲内が適当であり、 $8 \sim 17 \text{ kN/cm}^2$ の範囲内が好ましい。 3 kN/cm^2 未満又は 25 kN/cm^2 より大きくても本発明錠剤を製造することができる場合もあるが、なお、打錠成形圧が低すぎる

と錠剤の硬度が得られないおそれがある。一方、高すぎると口腔内で速やかに崩壊し難い錠剤が得られるおそれがある。

発明を実施するための最良の形態

- 5 以下に、実施例、比較例、試験例を掲げて、本発明をさらに詳しく説明する。本発明は、以下の実施例に限定されるものではないことは言うまでもない。

実施例 1

- マレイン酸イルソグラジン 6 g、D-マンニトール（東和化成社製：
10 マンニット P、平均粒子径約 60 μ m、特に断りがなければ以下同じ）
225 g および乳糖（HMS、平均粒子径約 60 μ m、以下同じ）159 g を
流動層造粒乾燥機（パウレック社製、MP-01 型、以下同じ）に仕込
み、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製、HPC-SSL、以
下同じ）4.5 g および乳糖 9 g を含む精製水（結合剤溶液）121.5 g を
15 噴霧して造粒を行い、核を形成し、結合剤溶液が残り 1 / 3 になった
時点でコーンスターチ（日本食品加工社製、以下同じ）45 g を造粒
層内へ徐々に添加して核をコーンスターチで被覆し、乾燥工程を経て
被覆造粒物を得た。かかる造粒物 300 g にステアリン酸マグネシウム
（太平化学社製、以下同じ）1.5 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300
20 m g となるように打錠し（菊水製作所製：コレクト 12HUK、圧縮圧
14.98 kN/cm² (149.8MPa) (以下同じ))、錠径 10 mm Φ の本発明錠剤
を得た。

実施例 2

- マレイン酸イルソグラジン 6 g、D-マンニトール 225 g および乳糖
25 159 g を流動層造粒乾燥機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース
4.5 g および乳糖 9 g を含む精製水（結合剤溶液）121.5 g を噴霧して
造粒を行い、結合剤溶液が残り 1 / 3 になった時点でヒドロキシプロ
ピルスターチ（フロイント産業社製、HPS101）45 g を造粒層内へ徐々
に添加し、乾燥工程を経て被覆造粒物を得た。かかる造粒物 300 g に

ステアリン酸マグネシウム 1.5 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300mg となるように打錠し、錠径 10 mm Φ の本発明錠剤を得た。

実施例 3

マレイン酸イルソグラジン 6 g、D-マンニトール 225 g および乳糖 159 g を流動層造粒乾燥機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース 4.5 g および乳糖 9 g を含む精製水（結合剤溶液）121.5 g を噴霧して造粒を行い、結合剤溶液が残り 1 / 3 になった時点でライススターチ（島田化学社製、ミクロパール）45 g を造粒層内へ徐々に添加し、乾燥工程を経て被覆造粒物を得た。かかる造粒物 300 g にステアリン酸マグネシウム 1.5 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300mg となるように打錠し、錠径 10 mm Φ の本発明錠剤を得た。

実施例 4

マレイン酸イルソグラジン 6 g、D-マンニトール 225 g および乳糖 159 g を流動層造粒乾燥機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース 4.5 g および乳糖 9 g を含む精製水（結合剤溶液）121.5 g を噴霧して造粒を行い、結合剤溶液が残り 1 / 3 になった時点で微結晶セルロース（旭化成社製、アピセル PH-101）45 g を造粒層内へ徐々に添加し、乾燥工程を経て被覆造粒物を得た。かかる造粒物 300 g にステアリン酸マグネシウム 1.5 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300mg となるように打錠し、錠径 10 mm Φ の本発明錠剤を得た。

実施例 5

マレイン酸イルソグラジン 6 g、D-マンニトール 225 g および乳糖 159 g を流動層造粒乾燥機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース 4.5 g および乳糖 9 g を含む精製水（結合剤溶液）121.5 g を噴霧して造粒を行い、結合剤溶液が残り 1 / 3 になった時点でカルボキシメチルセルロース（五徳薬品社製、NS-300）45 g を造粒層内へ徐々に添加し、乾燥工程を経て被覆造粒物を得た。かかる造粒物 300 g にステアリン酸マグネシウム 1.5 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300mg となるように打錠し、錠径 10 mm Φ の本発明錠剤を得た。

実施例 6

マレイン酸イルソグラジン 6 g、D-マンニトール 225 g および乳糖 159 g を流動層造粒乾燥機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学社製、TC-5E） 4.5 g および乳糖 9 g を含む精製水（結合剤溶液） 121.5 g を噴霧して造粒を行い、結合剤溶液が残り 1 / 3 になった時点でコーンスターチ 45 g を造粒層内へ徐々に添加し、乾燥工程を経て被覆造粒物を得た。かかる造粒物 300 g にステアリン酸マグネシウム 1.5 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300 mg となるように打錠し、錠径 10 mmΦ の本発明錠剤を得た。

10 実施例 7

マレイン酸イルソグラジン 6 g、D-マンニトール 225 g および乳糖 159 g を流動層造粒乾燥機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース 4.5 g および乳糖 9 g を含む精製水（結合剤溶液） 121.5 g を上方より噴霧してローター回転速度 300rpm の条件で転動造粒を行った。結合剤溶液が残り 1 / 3 になった時点でコーンスターチ 45 g を造粒層内へ徐々に添加し、乾燥工程を経て造粒物を得た。造粒物 300 g にステアリン酸マグネシウム 1.5 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300 mg となるように打錠し、錠径 10 mmΦ の本発明錠剤を得た。

実施例 8

20 塩酸アンプロキシオール 22.5 g、D-マンニトール 217.5 g および乳糖 150 g を流動層造粒乾燥機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース 4.5 g および乳糖 9 g を含む精製水（結合剤溶液） 121.5 g を噴霧して造粒を行い、結合剤溶液が残り 1 / 3 になった時点でコーンスターチ 45 g を造粒層内へ徐々に添加し、乾燥工程を経て被覆造粒物を得た。
25 かかる造粒物 300 g にステアリン酸マグネシウム 1.5 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300 mg となるように打錠し、錠径 10 mmΦ の本発明錠剤を得た。

実施例 9

D-マンニトール 390 g を流動層造粒乾燥機に仕込み、ヒドロキシプ

ロピルセルローズ 4.5 g および乳糖 9 g を含む精製水（結合剤溶液）121.5 g を噴霧して造粒を行い、結合剤溶液が残り 1 / 3 になった時点でコーンスターチ 45 g を造粒層内へ徐々に添加し、乾燥工程を経て造粒物を得た。造粒物 300 g にステアリン酸マグネシウム 3 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300mg となるように打錠し、錠径 10 mm Φ の本発明錠剤を得た。

実施例 10

D-マンニトール（ロケット社製：マンニトール 35、平均粒子径約 35 μ m）390 g を流動層造粒乾燥機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルローズ 4.5 g および乳糖 9 g を含む精製水（結合剤溶液）121.5 g を噴霧して造粒を行い、結合剤溶液が残り 1 / 3 になった時点でコーンスターチ 45 g を造粒層内へ徐々に添加し、乾燥工程を経て被覆造粒物を得た。かかる造粒物 300 g にステアリン酸マグネシウム 3 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300mg となるように打錠し、錠径 10 mm Φ の本発明錠剤を得た。

実施例 11

アセトアミノフェン 225 g、D-マンニトール 60 g および乳糖 105 g を流動層造粒乾燥機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルローズ 4.5 g および乳糖 9 g を含む精製水（結合剤溶液）121.5 g を噴霧して造粒を行い、結合剤溶液が残り 1 / 3 になった時点でコーンスターチ 45 g を造粒層内へ徐々に添加し、乾燥工程を経て被覆造粒物を得た。かかる造粒物 300 g にステアリン酸マグネシウム 3 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300mg となるように打錠し、錠径 10 mm Φ の本発明錠剤を得た。

実施例 12

沈降炭酸カルシウム 225 g、D-マンニトール 105 g および乳糖 60 g を流動層造粒乾燥機に仕込み、ポリビニルアルコール（日本合成化学社製、EG-05）2.25 g および乳糖 9 g を含む精製水（結合剤溶液）121.5 g を上方より噴霧してローター回転速度 300rpm の条件で転動

造粒を行った。結合剤溶液が残り 1 / 3 になった時点でコーンスターチ 30 g およびカルボキシメチルセルロース (五徳薬品社製、NS-300) 15 g を造粒層内へ徐々に添加し、乾燥工程を経て被覆造粒物を得た。かかる造粒物 300 g にステアリン酸マグネシウム 1.5 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300mg となるように打錠し、錠径 10 mmΦ の本発明錠剤を得た。

比較例 1 (直打法)

マレイン酸イルソグラジン 6 g、D-マンニトール 225 g、乳糖 159 g、コーンスターチ 45 g およびステアリン酸マグネシウム 2.2 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300mg となるように打錠し、錠径 10 mmΦ の比較用錠剤を得た。

比較例 2 (崩壊剤内添加法)

マレイン酸イルソグラジン 6 g、D-マンニトール 225 g、乳糖 159 g およびコーンスターチ 45 g を流動層造粒乾燥機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース 4.5 g および乳糖 9 g を含む精製水 (結合剤溶液) 121.5 g を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物を得た。造粒物 300 g にステアリン酸マグネシウム 1.5 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300mg となるように打錠し、錠径 10 mmΦ の比較用錠剤を得た。

比較例 3 (崩壊剤外添加法)

マレイン酸イルソグラジン 6 g、D-マンニトール 225 g および乳糖 159 g を流動層造粒乾燥機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース 4.5 g および乳糖 9 g を含む精製水 (結合剤溶液) 121.5 g を噴霧し、造粒、乾燥工程を経て造粒物を得た。造粒物 255 g にコーンスターチ 45 g およびステアリン酸マグネシウム 1.5 g を加えた混合末を 1 錠あたり 300mg となるように打錠し、錠径 10 mmΦ の比較用錠剤を得た。

試験例

実施例および比較例で得られた錠剤の硬度、崩壊試験における崩壊

時間および口腔内崩壊時間を測定した。また、錠剤製造時の打錠用顆粒の流動性（良否）、バインディング性（有無）と杵表面への付着性（有無）を観察した。

（硬度）モンサント式硬度計を用いて測定した。10 錠の測定を行い、

5 その平均値を示す。

（崩壊試験における崩壊時間）試験液を精製水とし、第十四改正日本薬局方崩壊試験法素錠の項に基づき崩壊時間を確認した。

（口腔内崩壊時間）錠剤が口腔内の唾液のみで崩壊するまでの時間を一般成人男子 3 名（33 才、40 才、53 才）により測定した。

10 結果を表 1 に示す。

表 1

	打錠時の 流動性	打錠障害		硬度 (N)	崩壊時間 (min)	口腔内 官能	口腔内崩壊時間 (sec)
		軋み発生	杵への付着				
実施例1	良好	なし	なし	44.1	0.6	良好	40-45
実施例2	良好	なし	なし	49.0	0.9	良好	45-50
実施例3	良好	なし	なし	54.9	1.0	良好	50-60
実施例4	良好	なし	なし	62.7	0.6	良好	55-60
15 実施例5	良好	なし	なし	40.1	0.5	良好	30-35
実施例6	良好	なし	なし	40.2	1.0	良好	50-60
実施例7	良好	なし	なし	43.1	0.6	良好	40-45
実施例8	良好	なし	なし	46.1	1.0	良好	35-40
実施例9	良好	なし	なし	45.1	1.0	良好	35-40
実施例10	良好	なし	なし	51.0	1.0	良好	35-40
実施例11	良好	なし	なし	50.0	0.6	良好	40-45
実施例12	良好	なし	なし	42.1	0.9	良好	40-50
比較例1	不良	あり	あり	18.6	0.7	—	—
20 比較例2	良好	あり	なし	20.6	0.8	—	—
比較例3	不良	あり	あり	35.3	0.8	—	—

以上のとおり、本発明錠剤は打錠障害なく良好に製造することができ、また、実用上問題のない硬度を有し、口腔内で速やかに崩壊した。

請求の範囲

1. 水溶性医薬を含有する造粒物からなる核、又は医薬と糖類とを含有する造粒物からなる核が医薬製剤用崩壊剤で被覆されている被覆造粒物を、打錠成形して製造されることを特徴とする口腔内速崩性錠剤。
2. 医薬製剤用崩壊剤が、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスボビドン；又はパレイショデンプン、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、コメデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファ化デンプンで代表されるデンプン類である請求項 1 記載の口腔内速崩性錠剤。
3. 糖類が、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、エリスリトール、マルチトール、マルトースで代表される糖アルコール、乳糖、白糖、ブドウ糖、又はオリゴ糖の少なくとも一つである請求項 1 又は 2 記載の口腔内速崩性錠剤。
4. 被覆造粒物の平均粒子径が、 $20 \sim 1000 \mu\text{m}$ の範囲内である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の口腔内速崩性錠剤。
5. 錠厚が、 $1 \sim 10 \text{ mm}$ の範囲内である、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の口腔内速崩性錠剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K9/20, 47/10, 47/26, 47/32, 47/36, 47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K9/20, 47/10, 47/26, 47/32, 47/36, 47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-39861 A (Eisai Co., Ltd.), 13 February, 2001 (13.02.01), Claims 1 to 2; Par. No. [0009] (Family: none)	1-5
X	EP 361874 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 04 April, 1990 (04.04.90), Claim 1; page 2, line 52 to page 3, line 1; page 4, lines 1 to 6 & JP 2-174931 A & US 5855914 A	1-5
A	JP 8-143473 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 04 June, 1996 (04.06.96), Full text (Family: none)	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone.

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 April, 2004 (05.04.04)

Date of mailing of the international search report
27 April, 2004 (27.04.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/000444

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K9/20, 47/10, 47/26, 47/32, 47/36, 47/38

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K9/20, 47/10, 47/26, 47/32, 47/36, 47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-39861 A (エーザイ株式会社) 2001.02.13, 請求項1-2, 【0009】 (ファミリーなし)	1-5
X	EP 361874 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1990.04.04, 請求項1, 第2頁第52行~第3頁第1行, 第4頁第1~6行 & JP 2-174931 A & US 5855914 A	1-5
A	JP 8-143473 A (田辺製薬株式会社)	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.04.2004

国際調査報告の発送日

27.4.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

油科 壯一

4C

3229

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (2004年1月)